

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 5 Mai 1909 à 1 heure

PAR

Louis-Charles-Auguste CORNILLON

Né à Cusset (Allier) le 28 septembre 1878

L'INTRA - DERMO - RÉACTION

A la Tuberculine

Président : M. ROGER, professeur

Juges { MM. KIRMISSON, professeur
MARCEL LABBÉ, agrégé
OMBREDANNE, agrégé

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
HENRI JOUVE, Éditeur

15, rue Racine, 15

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

100

100

100

1909

THESE

R-239

POWELL

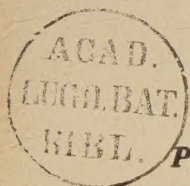
Présentés et soutenus le Mercredi 5 Mai 1909 à 1 heure

PAR

Né à Cusset (Allier) le 28 septembre 1878

L'INTRA - DERM - RÉACTION

A la Tuberculine



Président : M. ROGER, professeur

Juges } MM. KIRMISSON, *professeur*
MARCEL LABBÉ, *agrégé*
OMBREDANNE, *agrégé*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

HENRI JOUVE, Éditeur

15, rue Racine, 15

1808

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN		M. LANDOUZY
PROFESSEURS.		MM.
Anatomie.		NICOLAS
Physiologie.		CH. RICHEL
Physique médicale.		GARIEL
Chimie organique et Chimie générale.		GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.		BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales.		BOUCHARD
Pathologie médicale.		BRISAUD
		DEJERINE
Pathologie chirurgicale.		LANNELONGUE
Anatomie pathologique.		PIERRE MARIE
Histologie.		PRENANT
Opérations et appareils.		HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale.		POUCHET
Thérapeutique.		GILBERT
Hygiène.		CHANTEMESSE
Médecine légale.		THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		N...
Pathologie expérimentale et comparée.		ROGER
		HAYEM
Clinique médicale.		DIEULAFOY
		DEBOVE
		LANDOUZY
		HUTINEL
Maladies des enfants.		GILBERT BALLE
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.		GAUCHER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		RAYMOND
Clinique des maladies du système nerveux.		DELBET
Clinique chirurgicale.		QUENU
		RECLUS
		SEGOND
Clinique ophtalmologique.		DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.		ALBARRAN
Clinique d'accouchements.		PINARD
		BAR
		RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique.		POZZI
Clinique chirurgicale infantile.		KIRMISSON
Clinique thérapeutique.		ALBERT ROBIN

Agrévés en exercice

MM.

AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON (F.)	DUVAL (P.)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LORPER	RENOU
BROCA (A.)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSEIME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (A.)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBE (M.)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES BIEN CHERS PARENTS

*Faible témoignage de
ma reconnaissance.*

A MES GRANDS-PARENTS

A MON FRERE

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital de la Charité

Chevalier de la Légion d'honneur

L'Intra-dermo-réaction à la tuberculine

AVANT-PROPOS

Avant d'aborder notre sujet, nous n'oublierons pas nos Maîtres dans les Hôpitaux et nous nous faisons un agréable devoir de leur adresser ici nos remerciements.

Nous tenons d'abord à témoigner nos plus profonds sentiments de reconnaissance envers les Professeurs de l'École de Médecine de Clermont-Ferrand, où nous avons commencé nos études médicales.

A Paris, nous remercions spécialement M. le Professeur Landouzy et M. le Professeur Pinard, dont nous avons suivi avec grand intérêt l'enseignement clinique.

Que M. le Dr de Beurmann, Médecin de l'Hôpital Saint-Louis, vers qui nous avons trouvé l'excellent accueil dont il est coutumier et qui a bien voulu nous faire profiter de son savoir et nous prodiguer ses conseils pour mener à bien ce travail, reçoive également ici nos vifs remerciements. Nous remercions aussi bien sincèrement

M. G. Laroche, interne des Hôpitaux, pour la bienveillance avec laquelle il nous a guidé dans cette étude.

M. le Professeur Roger nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse, nous lui exprimons tous nos remerciements en même temps que notre reconnaissance.

Première Partie

CHAPITRE PREMIER

La tuberculine et le diagnostic de la tuberculose

On ne connaissait guère autrefois que les formes graves de la tuberculose pulmonaire qui se traduisaient par les signes cliniques de la *phtisie*, soit chronique, soit aiguë, et la grande majorité des médecins considéraient cette maladie comme un mal qui ne pardonne pas.

Peu à peu on est arrivé à dépister les premiers signes de l'invasion tuberculeuse de l'organisme, se traduisant alors soit par une série de symptômes généraux relevant de l'intoxication bacillaire, soit par des signes locaux qui se révèlent seulement par des modifications respiratoires fines, si bien étudiées par M. le professeur Grancher.

Cette évolution n'a pas porté uniquement sur la tuberculose pulmonaire, mais aussi sur celle des autres organes. Au niveau de la peau, par exemple, à côté des tuberculoses ulcéreuses et gommeuses typiques, a été peu à peu découverte toute la série des tuberculides cutanées typiques et atypiques.

De même fut découverte de jour en jour toute la série des localisations du bacille de Koch sur l'organisme.

Mieux connue, la tuberculose put être mieux combattue, et l'on est obligé de reconnaître aujourd'hui que, dans ses formes communes, elle guérit souvent.

Mais pour que ce mal guérisse, pour éviter qu'il ne se transforme et prenne une allure plus dangereuse, il faut le dépister de bonne heure. Dans la tuberculose pulmonaire, entre autre, on sait combien il importe de découvrir cette infection dès ses premières étapes. Un diagnostic précoce est le principal élément de succès.

Si, par la méthode clinique, le diagnostic est facile, voire même évident, lorsqu'il s'agit d'un malade gravement atteint, il devient vraiment délicat quand l'on est en présence de l'une de ces formes frustes et torpides de l'infection bacillaire, frappant souvent des organismes résistants.

La clinique a donc besoin de faire appel à des procédés plus précis, plus spécifiques, fournissant en outre des indications indépendantes de l'erreur de nos sens. Seule l'étude biologique du bacille tuberculeux et des réactions de l'organisme à son égard peut les lui fournir.

De nombreux travaux des bactériologistes nous en ont fait connaître plusieurs.

Parmi ces méthodes, les unes, comme le séro-diagnostic de S. Arloing et J. Courmont, le cyto-diagnostic de Widal et Ravaut, l'étude des formules cellulaires des épanchements liquides des cavités séreuses, les réactions qui ont pour objet de rechercher l'existence d'anticorps ou d'autres substances qui se rencontrent seulement

dans le sang des sujets récemment infectés par le bacille de Koch (tels sont la réaction de Bordet-Gengou et le procédé de Calmette de l'activation du venin de cobra par le sérum des tuberculeux), restent à proprement parler que des procédés de laboratoire.

D'autres, comme la recherche directe du bacille dans les tissus et exsudats pathologiques, l'inoculation expérimentale au cobaye, restent trop souvent sans résultat.

La recherche du bacille dans les crachats restera également négative, le plus souvent, tant qu'il ne s'agira pas de lésions ouvertes.

De même, en dermatologie, on sait combien la plupart du temps est illusoire la recherche directe du bacille dans les tuberculides cutanées, combien est inconstante leur inoculation au cobaye.

C'est dans ces cas que le clinicien doit fouiller son malade pour rechercher tous les signes parfois si frustes qui témoignent de l'infection tuberculeuse.

On conçoit alors combien est précieuse une méthode qui pourrait renseigner sur l'absence ou la présence d'un foyer de tuberculose dans cet organisme. Ces renseignements nous seront fournis par la *réaction de la tuberculine* introduite depuis bientôt vingt ans dans la science et la pratique médicale par Robert Koch.

On n'a certes pas perdu le souvenir de l'émotion inouïe que souleva en 1890, dans le monde médical et extra-médical, l'apparition de la lymphé de Koch. Ce mystérieux liquide devait servir à la fois de révélateur infaillible et de remède spécifique de toute lésion tuberculeuse.

Bien vite, hélas, la déception, le découragement complet succédèrent à l'enthousiasme du début : en effet, on obtenait avec la lymphe non seulement aucune guérison authentique, mais souvent des aggravations passagères et même persistantes. Bref, une année ne s'était pas encore écoulée, que ni malades, ni médecins ne voulaient plus entendre parler de la tuberculine.

Mais si on dut reconnaître que cette substance n'avait guère de valeur thérapeutique à la façon dont on l'employait alors, on songea à utiliser les réactions fébriles qu'elle provoque pour aider au diagnostic précoce de la tuberculose.

Là encore, au début, les morts par granulie ou les congestions au niveau des lésions et les accès de fièvre se montrèrent avec une telle brutalité, que ce procédé fut repoussé comme moyen de diagnostic par le plus grand nombre des médecins.

Cependant, plusieurs cliniciens ne purent se résigner à l'abandon d'un réactif si précieux, et MM. Grasset et Vedel, M. le professeur Hutinel montrèrent qu'en opérant prudemment avec des doses plus faibles, on pourrait se mettre à l'abri des dangers, tout en obtenant des résultats avantageux.

Les essais tentés par les vétérinaires d'abord, puis par les médecins, montrèrent que l'emploi raisonné de la tuberculine constituait une méthode de diagnostic pratique et inoffensive. La lutte fut vive et dura longtemps, et si aujourd'hui la victoire n'est pas encore complète, on peut considérer la cause du tuberculino-diagnostic comme gagnée en médecine vétérinaire, où

ce procédé est devenu un procédé classique enseigné dans les livres et les cours de l'école d'Alfort.

En médecine humaine, il ne faut pas se dissimuler que son emploi est délicat, mais entre des mains exercées et habiles le tuberculino-diagnostic a donné des résultats très remarquables. La plupart des médecins de sanatorium, du reste, sont convaincus de son utilité pour dépister et affirmer la tuberculose.

CHAPITRE II

Historique de la tuberculine

I. — La découverte de Koch

Le 4 août 1890, au Congrès des Sciences médicales de Berlin, Koch déclarait avoir découvert une substance particulière, capable d'arrêter la production de la tuberculose chez les animaux. Il ne donnait aucun détail, ni sur la composition de la substance, ni sur la façon dont il avait été conduit à faire sa découverte. Mais cette communication, quelque incomplète qu'elle fût, mit immédiatement en émoi tout le monde savant et médical. Aussi on conçoit l'impatience avec laquelle était attendue une seconde communication plus complète.

Ce fut le 10 novembre 1890 que parut à Berlin cette seconde communication où Koch affirmait avoir trouvé une substance liquide spéciale qu'il avait pu injecter à l'homme sans avoir provoqué un seul abcès. Il décrivait les réactions obtenues chez le malade après une injection de cette substance et prétendait que consécutivement les lésions tuberculeuses rétrocédaient ; il n'apportait pas encore d'exemples de tuberculoses guéries en raison que ses expériences étaient établies depuis trop peu de temps. D'autres médecins allemands firent

les mêmes expériences et tous avaient les mêmes résultats, à savoir : *Partout où il existe de la tuberculose en voie d'évolution, l'injection détermine des phénomènes d'une intensité extrême et cette élection ne se traduit que lorsqu'il y a de la tuberculose.*

Les critiques et les objections arrivèrent bientôt et l'enthousiasme de la première heure tomba rapidement, car, deux mois après le début des injections, personne n'avait encore vu de cas bien établis de guérison.

En France, ce fut à l'hôpital Laënnec, dans le service du professeur Cornil, que les premières injections furent faites, au milieu d'une nombreuse assistance, le 29 novembre 1890. Mais bientôt, M. Cornil, découragé par le résultat de ses expériences, suspendit les injections; les conclusions qu'il apportait n'étaient guère favorables à la nouvelle méthode. En somme, il n'avait pas vu non plus de malades guéris, ni même améliorés; par contre, il avait vu plusieurs fois des accidents se produire.

Le découragement gagna aussi les médecins allemands et les disciples de Koch eux-mêmes. On reconnut vite les méfaits de la tuberculine et on ne lui trouva nulle action efficace.

La méthode aboutissait ainsi à un désastre, et la question de la guérison de la tuberculose n'avait pas fait un pas de plus.

Quoi qu'il en soit, et malgré les déceptions éprouvées, il n'en restait pas moins acquis un fait considérable : les travaux de Koch avaient conduit à la découverte d'une

substance spéciale qui avait incontestablement une affinité toute particulière pour le tissu tuberculeux.

II. — Usage de la tuberculine pour le diagnostic de la tuberculose chez les bovidés

Quand parurent les comptes rendus des expériences de Koch, les vétérinaires, frappés de la réaction fébrile produite par la tuberculine chez les individus tuberculeux, se demandèrent s'ils n'en pourraient pas tirer parti pour faire le diagnostic de la maladie chez les bovidés, où la tuberculose faisait d'énormes ravages.

A cet effet, la Société de Médecine vétérinaire pratique de Paris nomma, dès décembre 1890, une commission chargée d'entreprendre des expériences, et les premiers résultats furent publiés au Congrès de la Tuberculose en novembre 1901. Malgré le petit nombre d'expériences faites à ce moment, le procédé donnait déjà de superbes espérances. Aussi la méthode fut-elle mise à l'essai dans la plupart des pays d'Europe. M. Nocard, entre autres, fut un des plus vaillants propagateurs de ce procédé ; après une première série d'expériences concluantes, il se consacra entièrement, en 1892, à cette question, et au Congrès de la Tuberculose de 1893 il apporta une statistique basée sur un tel nombre de cas que l'hésitation n'était plus permise.

En même temps, paraissait dans toutes les nations européennes des rapports qui corroboraient les résultats de ces expériences et en confirmaient les conclusions, à savoir que la *tuberculine* possède, à l'égard

des bovidés tuberculeux, une action spécifique incontestable, se traduisant par une élévation de température.

On voit donc que les résultats de ces nombreuses inoculations avaient été très importants ; ils avaient établi que la tuberculine possédait nettement un pouvoir révélateur de la tuberculose chez les bovidés. En résumé, tous les animaux qui avaient réagi étaient bien tuberculeux ; si quelques-uns, quoique non tuberculeux, avaient présenté une élévation thermique de quelques dixièmes de degré, la réaction avait été beaucoup moins intense, toute différente et ne permettant pas la confusion.

A la suite de tous ces travaux, la cause du diagnostic de la tuberculose par la tuberculine chez les bovidés était tout à fait gagnée en médecine vétérinaire ; aujourd'hui le procédé est classique.

L'hygiène publique s'en est emparée et, dans plusieurs villes, l'examen par la tuberculine est ordonnée dans les laiteries. Il est imposé aux bestiaux étrangers qui franchissent la frontière. Dans les fermes de l'Etat, l'injection du liquide de Koch a été rendue obligatoire ; bon nombre de fermiers particuliers, soucieux de leurs intérêts, en usent fréquemment.

III. — Applications de la méthode à l'homme

Si, depuis 1893, la valeur du liquide de Koch, comme réactif de la tuberculose, a été admise presque universellement par l'école vétérinaire, il n'en fut pas de même dans le monde médical lorsqu'on voulut faire servir la tuberculine au diagnostic de la tuberculose humaine.

C'est à Von Bergmann que revient le mérite d'avoir, le premier, en 1890, employé le liquide de Koch comme moyen diagnostic d'une tumeur de la joue dont la nature tuberculeuse était seulement soupçonnée.

Sur les enfants, la tuberculine est d'abord éprouvée en Allemagne par *Hénoch*, qui constate de grandes variations individuelles de la réaction, puis par *Schreider*, *Epstein*, et *Escherich*, qui jamais n'ont pu provoquer la réaction chez les enfants bien portants, même en injectant des doses énormes.

En France, *Péan* à l'hôpital Saint-Louis, en Amérique, *Dreuver*, en Angleterre *Springthorpe* font de timides essais. *Landouzy*, en 1894, voit survenir des poussées congestives graves et il a été à déplorer quelques cas mortels.

Les doses inoculées alors étaient si fortes qu'elles constituaient un véritable danger ; aussi la plupart des premiers expérimentateurs durent abandonner le procédé en présence des accidents.

Ces dangers, observés et signalés par un très grand nombre de cliniciens, ont empêché longtemps son utilisation pour le diagnostic de la tuberculose sous toutes ses formes chez l'homme.

Cependant la méthode n'était pas condamnée définitivement.

En 1898, M. le professeur Landouzy, dans deux magistrales leçons sur la tuberculine, en fit une excellente étude critique et montra bien tous les avantages qu'on en pouvait attendre comme moyen de diagnostic.

En 1900, M. Mettetal, élève de M. Hutinel, consacrait

sa thèse à cette question et arrivait à des conclusions des plus favorables à la tuberculine.

Le procédé alors utilisé était l'injection hypodermique, la sous-cuti-réaction, à la suite de laquelle l'absence ou la présence d'une élévation thermique renseignait sur l'absence ou la présence de l'infection tuberculeuse.

Dans la suite, on étudia et on expérimenta la tuberculine à différents endroits, et, dans les nombreuses discussions, les partisans de la méthode purent réfuter les deux principaux griefs que lui faisaient ses adversaires : *son danger* et *son manque de spécificité*.

L'impression fâcheuse des accidents du début avait été si forte qu'ils étaient peu nombreux les médecins qui osaient pratiquer la tuberculinisation. Mais la méthode fut reprise avec les précautions les plus minutieuses ; on parvint à établir la dose minima que nécessite l'apparition d'une réaction et la dose maxima au delà de laquelle les accidents sont à redouter. Les craintes étaient donc exagérées et l'on peut dire aujourd'hui qu'à doses convenables et méthodiquement employée, *la tuberculine est parfaitement inoffensive pour les tuberculeux*.

On a contesté également la *spécificité de la tuberculine*.

L'objection a été faite à diverses reprises, et par des vétérinaires, et par des médecins, qui avaient vu des individus sains réagir à cette substance. Lors des premières injections chez les bovidés, il est arrivé plus d'une fois qu'on ne trouvait pas de tuberculose ou seulement des lésions insignifiantes à l'autopsie des animaux

qui avaient réagi. Certains vétérinaires y voyaient une preuve de la non-spécificité de la tuberculine. Nocard montra que ces résultats négatifs tenaient à l'imperfection des autopsies. Les rapports de Bang, de Jœhne et Siedamgrotzki, de Lydsin, de Schütz, etc... aboutirent aux mêmes conclusions que ceux de Nocard et affirmèrent la spécificité de la réaction provoquée par l'injection de tuberculine.

Seuls, Arloing, Rodet et Courmont sont en désaccord avec l'opinion générale ; tout en admettant que les bovidés tuberculeux sont particulièrement sensibles à la tuberculine, ils ne considèrent pas cette épreuve comme un moyen de diagnostic certain, car ils ont vu réagir et des génisses indemnes de tuberculose et des bovidés atteints d'échinocoques du poumon.

Malgré cette objection, la plupart des vétérinaires, d'après M. Vallée et M. Petit, sont convaincus de la valeur diagnostique de la réaction tuberculineuse, et le procédé du tuberculino-diagnostic est passé dans la pratique vétérinaire, où l'on n'en n'est plus à compter les grands services qu'il y a rendus.

Les médecins furent bien plus longs à admettre cette opinion. C'est qu'en pathologie humaine le problème est plus complexe et plus varié, et les résultats ne sont pas aussi facilement contrôlés par l'autopsie chez l'homme que chez les animaux.

Des auteurs sont venus apporter des statistiques effroyables : Frantz montre la réaction positive chez 45 o/o des hommes considérés comme indemnes de tuberculose ; Ludwig, opérant sur des jeunes recrues de

Bosnie et Herzégovine, c'est-à-dire sur des sujets vigoureux et déjà sélectionnés, a observé une réaction positive dans 61 o/o des cas. Mais il ne faut pas oublier que ces statistiques reposent sur des observations faites à une époque où on employait de trop hautes doses de tuberculine ; Ludwig employait des doses croissantes jusqu'à 3 milligrammes.

En effet la notion de l'hypersensibilité à la tuberculine après injections successives peut expliquer ces faits. On a cru longtemps qu'à la suite d'une première injection, il se produisait dans l'organisme un phénomène d'accoutumance ; de là, la déduction que si la première épreuve a été négative, il faut se servir d'une dose plus élevée pour une deuxième épreuve. Or Læwenstein et Rapoport ont montré qu'au contraire après une première injection, l'organisme semblait de ce fait *sensibilisé*. D'où, pour ces auteurs, si l'on injecte des doses progressivement croissantes, par suite de l'hypersensibilité acquise par l'organisme, on pourrait observer des réactions positives même chez l'individu sain, ce qui reste d'ailleurs discuté.

D'autres ont montré que plusieurs produits microbiens pouvaient provoquer des réactions fébriles chez les tuberculeux. On ne prétend pas que, dans ce terrain, seule l'injection de tuberculine est capable de donner une réaction quelconque, mais que seule cette injection produira une réaction fébrile caractéristique.

De plus, il faut remarquer que si les différents observateurs ne s'entendent pas sur la valeur diagnostique de la tuberculine, c'est qu'ils ne pratiquent pas la réaction

dans des conditions identiques et aussi parce qu'ils ne se servent pas d'une tuberculine de composition fixe.

Si aujourd'hui la plupart des expérimentateurs se contentent d'injecter quelques dixièmes de milligramme, on voit les uns n'injecter que 0 mgr. 1 ou 0 mgr. 2 et d'autres aller jusqu'à 0 mgr. 5 et même dépasser 1 milligramme.

Enfin, la tuberculine, même celle d'un même établissement, n'est pas un produit ayant une toxicité fixe, et l'on comprend quelles variations cette notion peut apporter dans les résultats. Il faut cependant faire remarquer que la tuberculine de l'Institut Pasteur de Paris échappe à cette critique, car cet établissement aurait préparé ces dernières années, avec les mêmes cultures, une quantité considérable de ce produit; aussi les résultats pourront être comparables.

Nous devons donc considérer la réaction à la tuberculine comme spécifique de la tuberculose. Mais il ne faut pas demander à cette méthode plus qu'elle ne peut donner : ses résultats positifs mêmes devront être interprétés à leur juste valeur et considérés comme la preuve de l'existence de la tuberculose dans l'organisme, sans rien faire connaître de sa localisation, de son ancienneté, de son étendue, de sa gravité.

Malgré la possibilité de considérer le tuberculino-diagnostic comme sans danger et d'une grande utilité, beaucoup de médecins ne pouvaient encore se résoudre à utiliser ce procédé, car il leur répugnait de provoquer des réactions fébriles toujours désagréables pour un malade.

De plus, l'interprétation de la réaction n'était pas toujours facile ; certains auteurs exigeront une élévation thermique de 1 degré pour admettre que la réaction est positive, quand d'autres se contenteront de 0·8 : ainsi 37°9 ne sera pas une réaction positive, mais 38° le sera. Enfin, il faudra que le malade soit complètement apyrétique depuis quelques jours, de sorte que, pour apprécier la réaction, il faudra prendre toutes les trois heures la température du malade placé dans des conditions fixes dans les trois jours qui précèdent l'injection et faire de même dans les trois jours qui suivront.

Aussi, tout en reconnaissant que par sa précision ce procédé restera le plus certain et sera, pour ainsi dire, le procédé étalon, a-t-on cherché à le remplacer par d'autres plus aisés à pratiquer. C'est ce que l'on a demandé aux méthodes basées sur des réactions tuberculiniques *locales* et *apyrétiques*.

Un certain nombre de ces réactions locales ont été proposées par différents auteurs (dermo-réaction de Lignières, tuberculinisation per-cutanée de Mors, rhino-réaction de Laffitte, Dupont et Molinard, etc...) mais deux seules avaient jusqu'à ces derniers temps retenu l'attention : la *cuti-réaction* et l'*oculo-réaction*.

Escherich avait signalé la réaction à la piqure, la *strich-réaction*, qui dans l'injection sous-cutanée s'observe au niveau de l'orifice d'entrée de l'aiguille. Mais c'est à son élève, M. von Pirket, de Vienne, que revient le mérite d'avoir imaginé et réglé la cuti-réaction.

En mai 1907, cet auteur, dans une communication à

la Société de Médecine de Berlin, montrait qu'il suffit d'insérer une goutte de tuberculine dans une légère scarification faite sur la peau d'un enfant atteint de scrofulose ou d'une autre forme de tuberculose, pour voir apparaître en ce point, quelques jours après, une sorte de vésico-papule plus ou moins saillante, bordée d'une aréole de couleur rouge violacée. Chez les sujets sains rien de semblable ne se produit. Cette réaction cutanée est déjà manifeste après quarante-huit heures ; la vésico-papule reste apparente et augmente souvent de volume pendant cinq à huit jours, puis elle se dessèche et s'efface peu à peu.

La seconde méthode, l'oculo-réaction, a été préconisée vers la même époque, en mai-juin 1907 par M. Calmette, de Lille, et Wolff-Eissner, de Berlin. Le mode opératoire, très simple, consistait à instiller entre les paupières de l'un des yeux du malade une goutte de solution de tuberculine à 1/100 ou même 1/200. Si le sujet était porteur de lésion tuberculeuse, on voyait apparaître, dès la sixième heure, une rougeur lie de vin très caractéristique de la caroncule conjonctivale, accompagnée ou non d'une légère conjonctivite et d'une faible exsudation séro-fibrineuse riche en lymphocytes. La rougeur persistait pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures, quelquefois même plusieurs jours, puis s'effaçait lentement.

Ces deux méthodes avaient l'avantage considérable de n'avoir pas à tenir compte de la température du sujet et de pouvoir par conséquent être employées chez des malades fébriles.

Par contre, l'une d'elles, l'oculo-réaction, a été l'ori-

gine d'accidents, rares il est vrai, mais assez graves pour que beaucoup de médecins, soucieux de n'en pas faire courir le risque à leurs patients, aient déjà renoncé à son emploi.

Quant à la cuti-réaction, son inocuité est parfaite et son exécution fort simple, mais l'interprétation de ses résultats est souvent bien délicate. Que de fois l'on hésite en présence d'un trait d'inoculation entouré d'une aréole un peu rosée, avec un soupçon d'induration, à classer le cas comme positif ou comme négatif ! On conçoit que la longueur de la scarification, que sa profondeur, que l'hémorragie qu'elle provoque puissent faire varier dans des proportions considérables la quantité de tuberculine qui se résorbe au niveau de la petite plaie : aussi les résultats sont-ils loin d'être constants.

La question n'avait donc pas fait un grand pas en avant et le médecin qui voulait demander à la tuberculine un renseignement sérieux était encore le plus souvent obligé d'avoir recours à l'injection hypodermique, à la sous-cuti-réaction.

Ces derniers temps, M. Mantoux indiquait un nouveau procédé de réaction locale par la tuberculine, procédé simple et fidèle qui doit échapper aux reproches faits aux méthodes dont nous venons de parler. C'est ce procédé que nous avons expérimenté dans le service de M. le Dr de Beurmann, à l'hôpital Saint-Louis, et que nous nous proposons maintenant d'étudier.

CHAPITRE III

Les différentes tuberculines

Auparavant nous consacrerons quelques lignes au produit : la tuberculine.

On comprend aujourd'hui sous le nom de tuberculine une foule de substances obtenues à l'aide de divers procédés, en évaporant jusqu'à réduction au dixième de leur volume primitif les cultures en bouillon du bacille tuberculeux préalablement stérilisées par la chaleur humide.

Koch lui-même donna plusieurs produits différents : sa première lymphé, la tuberculine T. A. contenait après réduction les produits de sécrétion solubles du bacille tuberculeux dans une solution glycinée à 50 o/o.

Sept ans plus tard, en 1897, il donna sa deuxième tuberculine (tuberculine T. R.) où il avait cherché à obtenir toutes les toxines contenues dans le bacille tuberculeux.

La tuberculine T. E. qu'il prépara en 1901 est une émulsion de corps de bacilles pulvérisés dans une solution de glycérine à 50 o/o.

Entre temps, nombre d'auteurs se sont efforcés d'ob-

tenir, par certaines modifications dans la préparation du produit, des résultats meilleurs.

Celles qui ont été le mieux étudiées sont la tuberculocidine de Klebs, l'oxytuberculine de Hirschfelder, les tuberculines de Denys, de Weyl, de Vesely, de Schweinitz et Dorset, de Béraneck.

Aujourd'hui on se sert, en Allemagne, de la tuberculine préparée par les laboratoires de Hœchot ; en France, des tuberculines de l'Institut Pasteur de Paris et de l'Institut Pasteur de Lille.

Nous nous sommes servi du produit de l'Institut Pasteur de Paris, que cet établissement livre tout préparé en ampoules de 1 centimètre cube de solution mère, contenant elle-même 1 centigramme de tuberculine sèche. Cette ampoule était diluée dans 49 centimètres cubes de sérum artificiel et on obtenait ainsi une solution de tuberculine à 1 gramme pour 5.000. Cette dernière solution pouvait alors être répartie elle-même en un certain nombre d'ampoules, qui étaient ainsi toutes prêtes à servir.

Deuxième Partie

CHAPITRE PREMIER

L'Intra-dermo-réaction

HISTORIQUE

En août 1908, M. Charles Mantoux, dans une communication à l'Académie des Sciences, faisait connaître un nouveau procédé de diagnostic de la tuberculose, basé sur les *réactions locales et apyrétiques* à la tuberculine. Ce procédé consistait à injecter dans l'épaisseur même du derme une petite quantité fixe d'une solution dosée de tuberculine, d'où le nom d'intra-dermo-réaction.

Après en avoir, dans une étude approfondie, montré la valeur chez l'homme en la comparant à la plupart des autres réactions déjà employées, il entreprenait avec la collaboration de M. Moussu, l'expérimentation sur l'animal.

Ce procédé, qui vient de faire l'objet d'une communication récente à l'Académie de Médecine par M. le professeur Hutinel, a déjà été étudié et expérimenté par plusieurs médecins des hôpitaux, et à tous il a paru être

de beaucoup celui qui permet d'étudier la réaction cutanée à la tuberculine avec le plus de précision.

TECHNIQUE

La technique est des plus simples. Une seringue de Pravaz du modèle courant et une aiguille d'acier ou mieux de platine iridié supportant des flambages répétés en constituent toute l'instrumentation. Il sera cependant nécessaire de se servir d'une seringue bien étanche, car le liquide pour pénétrer dans le derme rencontre une certaine résistance et refluerait facilement derrière le piston si l'ajustement n'était pas parfait ; de même il serait préférable de se servir d'une aiguille fine et courte.

Après avoir pris les précautions d'usage de stérilisation de l'instrument et de nettoyage de la partie du corps où l'on se propose de faire la piqûre, on injecte dans l'épaisseur du derme *une goutte*, c'est-à-dire 1/20 de centimètre cube de tuberculine préparée comme nous l'avons indiqué plus haut, ce qui correspond à la dose minime de 0 mgr. 01.

L'injection peut être faite sur une région quelconque des téguments ; les points les plus commodes ont paru être la face antérieure de la cuisse et la région deltoïdienne ; pour notre part c'est sur cette dernière région que nous avons toujours opéré. A l'endroit choisi, on enfonce l'aiguille presque parallèlement à la surface de la peau ; on a soin que le côté biseauté de l'aiguille soit tourné vers l'extérieur et regarde par conséquent vers l'épi-

derme et non vers l'hypoderme quand l'aiguille est en place. En général, on devra presque toujours apercevoir par transparence le contour de l'extrémité de l'aiguille pour être sûr que l'on est bien dans l'épaisseur du derme.

Il peut arriver chez les sujets à peau très fine que l'aiguille pénètre d'emblée jusque dans l'hypoderme ; il n'est pas nécessaire dans ce cas de la retirer, il suffit de relever légèrement sa pointe et d'aborder le derme par sa face profonde. L'opération, en somme, est absolument analogue à une injection traçante de cocaïne.

L'aiguille bien fixée, on pousse le liquide qui devra former une petite boule d'œdème de la grosseur d'une lentille ; c'est l'existence de cette boule d'œdème qui renseignera si la piqûre a été réussie.

SYMPTOMATOLOGIE

La réaction, quand elle est positive, est d'une grande netteté. Elle peut apparaître dès la neuvième heure qui suit l'injection sous forme d'une infiltration, seulement perceptible au toucher, ou déjà visible et de couleur blanche ou rosée. Après vingt-quatre heures, l'infiltration est rose ou rouge vif, parfois blanche, œdémateuse, avec une surface très légèrement granitée. Tout autour, apparaît un halo rosé d'érythème.

Il arrive qu'après vingt-quatre heures la réaction soit à peine ébauchée, car c'est surtout après quarante-huit heures qu'elle atteint son maximum : nodule central et halo périphérique se sont encore développés.

Les dimensions de la région infiltrée, rarement inférieures à celles d'une pièce de 50 centimes, peuvent atteindre et même dépasser celles d'une pièce de 2 fr.

Au niveau du nodule la peau est chaude et un peu sensible à la pression. On peut facilement, en prenant entre les doigts toute la surface cutanée, se rendre compte de l'épaississement du derme.

Après le troisième ou le quatrième jour, la réaction baisse ; le halo disparaît assez vite ; le nodule prend une teinte violacée et se résorbe lentement. Il reste perceptible pendant quelques jours seulement ; mais il est souvent encore visible pendant plusieurs semaines ; nous en avons vu un notamment très visible cinq semaines après l'injection ; parfois l'épiderme desquame à son niveau.

On aura toutefois à observer des réactions très légères où tout se bornera à une petite papule à peine rosée ne dépassant pas la dimension d'un gros pois ; là, le toucher permettra de bien constater l'infiltration dermique.

Enfin, ajoutons qu'il sera exceptionnel de voir cette réaction s'accompagner d'une élévation de la température.

Dans les cas où la réaction reste négative, le léger traumatisme dermique provoqué par la piqûre donnera souvent, dans les premières heures, un petit point d'induration allongé dans le sens du trajet de l'aiguille. Mais ces phénomènes minimes disparaissent rapidement. au bout de quarante-huit heures, et il serait difficile de les confondre avec les réactions positives, même les plus légères.

Nodule de l'intra-dermo-réaction et nodule de l'érythème noueux

En présence du nodule fourni par l'intra-dermo-réaction, on est frappé de la ressemblance qui existe entre ce nodule et celui de l'érythème noueux.

Bazin, qui a fait voilà cinquante ans une si magistrale description de cette dermatose, avait déjà pensé aux relations qui pouvaient exister entre cet érythème et la scrofule.

Uffelmann, en 1872, a également insisté sur le fait qu'il a observé l'érythème noueux chez des enfants scrofuleux appartenant à des familles de tuberculeux, et que trois de ses malades, quelques mois ou quelques années après un érythème noueux, sont devenus tuberculeux.

Schmitz et Bæumber ont constaté aussi la mort par tuberculose aiguë après l'érythème noueux.

Dernièrement, le professeur Landouzy, au Congrès de l'Association française pour l'avancement des Sciences tenu à Reims en 1907, rappelait les relations qui lui paraissaient exister entre les érythèmes noueux et polymorphes et la tuberculose, et sans prétendre que toutes ces dermatoses soient tuberculeuses il appelait l'attention des médecins sur l'importance qu'il pourrait y avoir à suivre les enfants et les adolescents qu'ils verraient atteints d'érythème noueux.

Tout récemment enfin, MM. Chauffard et Troisier ont été frappés de l'identité du nodule de l'intradermo-réaction avec celui de l'érythème noueux chez un malade

atteint en même temps de cette dermatose et de lésions anciennes du sommet droit.

D'un autre côté, on sait que par frotti de bacilles de Koch virulents et vivants sur l'épiderme du cobaye, MM. Gougerot et Laroche ont observé parfois la formation d'un nodule, qui, histologiquement, présentait les caractères de l'érythème noueux.

Dans ces deux cas, bien que le point de départ ne soit pas le même, puisque d'une part c'est la toxine tuberculeuse qui agit et de l'autre le bacille même, le résultat se traduit par un nodule induré.

Nous avons cru intéressant de noter ce fait puisqu'il pourrait servir à éclairer la pathogénie de l'intradermo-réaction, qui devient ainsi une véritable reproduction expérimentale de l'érythème noueux chez les bacillaires.

CHAPITRE II

Etude de nos résultats

Notre expérimentation a porté sur 86 cas, 55 hommes et 31 femmes, presque tous adultes, car sur ce nombre nous avons seulement 4 enfants au-dessous de quinze ans.

L'intradermo-réaction était pratiquée chez la plupart des entrants, c'est-à-dire indistinctement sur tous les sujets qu'ils soient porteurs ou non de traces de l'infection tuberculeuse.

Nous avons divisé nos observations, au point de vue clinique, en quatre catégories : tuberculose clinique *certaine, probable, douteuse, et improbable* :

I. — Sur le nombre total, 40 de nos observations concernaient des malades dont la tuberculose était certaine et qui offraient les formes de localisation les plus variées : *tous ont réagi*, à l'exception de deux.

Le premier (obs. XLVII) était porteur de gommes tuberculeuses à l'avant-bras droit et à la jambe gauche et atteint de lésions pulmonaires avancées. Le second (obs. L) après une orchite bacillaire datant de trois ans présentait tous les signes d'une cystite tuberculeuse et avait en outre au poumon droit des lésions avancées. Chez ces deux malades l'état général était de plus très médiocre.

Par conséquent, nous noterons que la réaction reste parfois négative dans des cas de tuberculose avancée et chez des sujets en voie de cachexie ; c'est du reste ce que beaucoup d'auteurs ont déjà observé avec la sous-cutané et les autres réactions locales.

Nous avons donc eu trente-huit réactions positives qui se décomposent ainsi :

1^o *Lésions pulmonaires*. — Nous avons observé un seul cas de phthisie qui nous a donné une réaction faible (obs. II).

2^o *Lupus tuberculeux* (obs. V, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XXIII, XXIV, XXV, XXX, XXXIII, LXVI, LXVIII, LXXXVI). — Vingt malades porteurs de lupus tuberculeux, nous ont donné vingt résultats positifs, 13 fois une réaction forte et 7 fois une réaction moyenne.

Chez l'un d'entre eux (obs. VIII), nous eûmes une élévation de température à 38°6, neuf heures après l'injection, le seul cas sur tout l'ensemble. Chez ce malade porteur aussi d'un ulcère de la jambe d'apparence syphilitique où le traitement spécifique ne donnait pas de résultats, la réaction positive nous permit de porter le diagnostic d'ulcère tuberculeux.

3^o *Lupus érythémateux* (1) (obs. VI, XXI, XXII, XXVI, XXVIII, XXIX, XXXII). — Là, sur 7 cas, 4 ont donné

1. Nous devons ces cas, ainsi que la plupart de ceux de lupus tuberculeux, à l'obligeance de M. de Beurmann, qui vient de faire paraître avec M. Laroche une communication à ce sujet dans les *Annales de la Société de Dermatologie*, mars 1909.

une réaction forte, 1 une réaction moyenne, 2 une réaction faible mais nette.

Dans l'un de ces deux derniers (obs. VI), l'intra-dermo-réaction et la sous-cuti, pratiquées le même jour, furent négatives, et l'on n'obtint un résultat positif qu'à une deuxième inoculation faite, deux jours après, avec la première méthode. Il paraît donc qu'il y ait eu sensibilisation.

Comme l'ont indiqué MM. de Beurmann et Laroche, on aurait obtenu dans une proportion de 71,4 0/0 un gros nodule d'érythème noueux chez des malades porteurs de lupus érythémateux.

4° *Tuberculose ganglionnaire* (obs. XXXI, XLVI). — Chez 2 malades atteints d'une façon certaine de cette infection, nous avons eu les deux fois une réaction moyenne.

5° *Autres localisations tuberculeuses* (obs. III, IV, VII, XIX, XX, XXVII, LI, LXVII,). — Enfin chez 8 autres sujets, porteurs de localisations diverses du bacille de Koch, un éléphantiasis tuberculeux de la jambe, une orchite bacillaire, une gomme tuberculeuse de la langue avec lésions pulmonaires avancées, deux ulcères tuberculeux et trois tuberculoses vésiculeuses de régions variées, la réaction fut positive, forte dans 3 cas, moyenne dans 2 autres et faible dans les 2 derniers.

II. — Dans 9 cas, nous avons eu également des réactions positives chez des sujets, tous porteurs de lésions bacillaires qui n'attiraient nullement l'attention. Sept (obs. XXXV, XXXIX, XL, XLII, LIII, LXXI, LXXX,) présentaient des signes de tuberculose pulmonaire et

entraient à l'hôpital pour des lésions toutes autres : cinq pour spécificité, un pour eczéma et un dernier pour méningite saturnine. Les 2 autres (obs. XXXVI, LXII) étaient atteints d'adénite cervicale ; le premier en période de suppuration avait toute son attention portée sur ce point, le second, qui après une période de suppuration de trois années ne présentait plus depuis deux ans qu'une cicatrice, avait complètement oublié cet accident et se soignait aujourd'hui pour des lésions spécifiques.

III. — Enfin 6 fois (obs. XLIII, XLVIII, LIV, LVII, LIX, LXV) nous avons observé un nodule positif chez des malades atteints d'affections diverses, trois spécifiques, deux eczémas et un sporothricosique, où nous n'avons pu découvrir aucun signe de l'infection tuberculeuse. Peut-être ces malades étaient-ils porteurs d'une de ces formes frustes de tuberculose où l'autopsie seule aurait été capable de nous renseigner, ou bien d'une lésion complètement cicatrisée ?

IV. — Il nous reste donc 31 autres malades, porteurs d'affections variées, chez qui il nous a été impossible de déceler la moindre trace de bacille de Koch et chez qui nous n'avons jamais eu de réaction. (Obs. I, XXXIV, XXXVII, XXXVIII, XLI, XLIV, XLV, XLIX, LII, LV, LVI, LXI, LXIV, LX, LXI, LXIII, LIX, LXX, LXXII, LXXIII, LXXIV, LXXV, LXXVI, LXXVII, LXXVIII, LXXIX, LXXXI, LXXXII, LXXXIII, LXXXIV, LXXXV.)

Chez l'un, entre autres (obs. I), porteur d'une affection du testicule que l'on pouvait considérer comme

bacillaire, l'intra-dermo ainsi que la sous-cuti-réaction en restant négatives, permirent de porter le diagnostic de testicule syphilitique, diagnostic que le traitement confirma.

Chez un second (obs. LII), porteur de cicatrices permettant de supposer une adénite cervicale ancienne, adénite datant de la première enfance sur laquelle le malade ne pouvait donner aucun renseignement, les deux réactions, intra-dermo et sous-cuti, restèrent négatives, et permirent d'écarter la pensée d'infection bacillaire actuelle ou au moins en voie d'évolution.

Enfin chez un dernier (obs. LXXXV) offrant des lésions cutanées sur la nature desquelles il était difficile de se prononcer, nous eûmes également une réaction négative avec l'intra-dermo qui nous permit d'éluder la tuberculose.

CHAPITRE III

Comparaison de l'intra-dermo avec la sous-cuti-réaction

Dans 20 de nos observations, nous avons pratiqué parallèlement avec l'intra-dermo la sous-cuti-réaction. En effet, il nous a paru plus intéressant de comparer ce nouveau procédé avec la méthode hypodermique qui reste encore la méthode étalon et la plus sûre, les autres procédés de réaction locale n'ayant comme nous l'avons vu qu'une valeur relative.

Le plus souvent les deux méthodes étaient pratiquées le même jour, afin d'éviter autant que possible au bénéfice de l'une les phénomènes dus à la sensibilisation de l'organisme. Dans les autres circonstances, on laissait toujours un délai de plusieurs jours et dans tous les cas ce fut toujours la sous-cuti-réaction qui fut pratiquée en second lieu.

1° *Résultats identiques.* — Neuf fois ces deux procédés se sont trouvés en concordance parfaite, l'injection hypodermique était faite à un 0 mgr. 1, trois fois pour être positifs chez des malades porteurs de lésions bacillaires et six fois pour être négatifs chez des sujets indemnes de toutes lésions.

2° *Résultats différents.* — Une fois (obs. IV) la sous-

cuti-réaction nous donna une réaction positive dans un cas d'orchite supposée bacillaire quand l'intra-dermo resta négative ; mais il est juste de remarquer que la première méthode resta également négative à la dose de 0 mgr. 1 et à celle de 0 mgr. 2 et fut positive seulement à la troisième injection faite à 0 mgr. 5.

Par contre, dans 7 autres cas, la sous-cuti à 0 mgr. 1 resta négative, tandis que l'intra-dermo donna des réactions positives, cela chez 6 malades atteints de tuberculose certaine (obs. VII, XVI, XVII, XXXI, XLVI, LXVIII) et chez 1 dont l'infection bacillaire était très probable (obs. XXXV).

Chez 2 autres sujets (obs. III, V), atteints d'une façon certaine de bacillose, un éléphantiasis tuberculeux de la jambe et un lupus tuberculeux, nous avons eu avec l'intra-dermo une réaction immédiate, quand la méthode hypodermique, après deux injections négatives aux doses respectives de 0 mgr. 1 et de 0 mgr. 2 ne nous donna un résultat positif qu'à la dose de 0 mgr. 5 seulement.

Il semble donc résulter de ces faits que l'intra-dermo donne non seulement des résultats parallèles à la sous-cuti pratiquée à doses faibles et progressives, non nocives pour un tuberculeux, mais qu'elle paraît encore plus sensible. Et dans les cas où la sous-cuti restait négative, ou ne devenait positive qu'après des injections répétées de tuberculine à doses progressives, l'intra-dermo nous donna du premier coup un beau nodule d'érythème nouveau.

La sensibilisation. — Nous venons de voir, dans plu-

sieurs de nos observations, la réaction à la tuberculine avec la méthode hypodermique se produire seulement à la deuxième ou à la troisième épreuve, et nous disions qu'il y avait eu probablement sensibilisation.

On a cru longtemps qu'à la suite des injections de tuberculine, il s'établissait une sorte d'accoutumance empêchant les sujets tuberculeux de réagir aux injections ultérieures. Cette hypothèse n'était pas exacte, et comme l'a démontré M. Vallée, elle reposait sur une erreur d'interprétation.

En effet, en soumettant le sujet à des doses successives, la réaction se produisait plus rapidement et elle était déjà terminée quand on la recherchait : de là, la conclusion qu'elle n'avait pas lieu.

Au contraire, le virus tuberculeux introduit dans l'organisme, loin de produire un phénomène d'accoutumance, détermine un état d'hypersensibilité aux toxines sécrétées par le bacille.

M. Charles Richet a montré la propriété curieuse que possèdent certains poisons d'augmenter à la suite de doses progressives, au lieu de la diminuer, la sensibilité de l'organisme à leur action ; c'est ce qu'il appelle l'*anaphylaxie* (*ανα* : en arrière, *φύλασις* : protection).

D'autre part, MM. Strauss et Gameleia, Courmont, Babès et Proca ont montré que ces phénomènes d'hypersensibilisation existaient au cours d'injections de tuberculine.

On doit donc, il semble, considérer comme phénomènes de sensibilisation les réactions positives obtenues après une ou plusieurs épreuves négatives. Mais on

admet généralement que cette sensibilisation ne se produit que chez le tuberculeux.

Chez nos malades, nous avons observé :

1° Pour l'intra-dermo pratiquée seule et successivement sur le même sujet, le résultat négatif de la première épreuve rester négatif dans la suite avec le même procédé (obs. LII, LX).

Il n'y a donc pas eu sensibilisation ; l'action a été purement locale, ce qui est, du reste, déjà démontré par l'absence de fièvre et le manque de retentissement au niveau des lésions ;

2° Chez les sujets où nous avons fait parallèlement la sous-cuti et l'intra-dermo-réaction, nous avons pu voir (obs. VI) l'intra-dermo devenir positive après une première épreuve de ce procédé et deux épreuves de la méthode hypodermique, la première à 0 mgr. 1 la seconde à 0 mgr. 2.

L'organisme entier a ressenti l'atteinte de la tuberculine et il y a eu sensibilisation.

CHAPITRE IV

Comparaison de l'intra-dermo avec la cuti-réaction

Ces jours derniers, M. Macé de Lépinay communiquait à la Société médicale des Hôpitaux les résultats de ses recherches sur la valeur comparative de la cuti et de l'intra-dermo-réaction chez l'enfant.

Sur 150 inoculations simultanées faites par cet auteur, la cuti et l'intra-dermo avaient donné des résultats concordants dans 143 cas : 95 réactions positives et 48 négatives.

Dans les 7 autres cas, sept fois l'intra-dermo a été positive et la cuti négative et les sept fois l'infection tuberculeuse était cliniquement certaine : 2 cas de méningite tuberculeuse et 1 de tuberculose caséuse avec cachexie, ces 3 vérifiés à l'autopsie et 4 autres cas d'adénopathie trachéo-bronchique ou de tuberculose au début avec signes cliniques nets.

D'après ce travail, l'intra-dermo a donc été plus sensible que la cuti-réaction.

Cette sensibilité, sur laquelle on a déjà insisté et qui a servi également d'objection contre la valeur de la méthode chez l'adulte, nous paraît au contraire précieuse. Comme toutes les méthodes plus ou moins sensibles

basées sur l'emploi de la tuberculine, l'intra-dermo ne peut, en fait, que nous indiquer cliniquement si un malade présente un terrain tuberculeux et non pas si la lésion dont il est porteur est d'origine tuberculeuse.

Souvent il est très difficile de savoir si un malade présente un léger foyer d'infection bacillaire ou s'il n'a été que touché antérieurement par le bacille de Koch qui a déterminé une petite lésion actuellement guérie. Il semble que, dans tous ces cas, le malade sensibilisé par l'atteinte antérieure ou actuelle du bacille, réagisse de même façon à l'intra-dermo. Quoi qu'il en soit, la connaissance du terrain en clinique nous donne très souvent de précieux renseignements.

D'ailleurs, n'en est-il pas de même pour les autres méthodes basées sur les réactions locales de tuberculine. Seule, l'injection hypodermique, déterminant une action locale au niveau des lésions tuberculeuses (poussées congestives au niveau des lupus, par exemple) permettrait un diagnostic plus précis. Mais en dehors de ces cas, comme aucune des méthodes basées sur des réactions locales (cuti-réaction et oculo-réaction) ne détermine de réaction générale, il ne se produira pas de phénomène réactionnel au niveau des lésions tuberculeuses. Et sur ce point, l'intra-dermo-réaction n'est donc pas en état d'infériorité.

OBSERVATIONS

Abréviations :

I. D. R. : intra-dermo-réaction

S. C. R. : sous-cuti-réaction

N° 1. — C... Pierre. — *Testicule syphilitique.*

Entré pour orchite nodulaire de nature indéterminée.
Aucune lésion pulmonaire. Etat général bon.

16 janvier 1909. — I. D. R. et S. C. R. à 1/10, les deux réactions sont négatives.

18 janvier. — I. D. R. et S. C. R. à 2/10, les deux réactions sont *négatives*.

On porte le diagnostic de testicule syphilitique, et on a amélioration sensible avec traitement spécifique.

N° 2. — B... Augustine, dix-neuf ans. — *Phtisie.*

Lésions pulmonaires avancées. Etat général médiocre.

16 janvier. — I. D. R. *positive*, réaction faible.

N° 3. — M... Alfred. — *Eléphantiasis tuberculeux de la jambe droite.*

Aucune lésion pulmonaire. Etat général passable.

16 janvier. — S. C. R. à 2/10, *négative*.

16 janvier. — I. D. R. *positive*, réaction moyenne, nodule visible encore le 20.

26 Janvier. — S. C. R. à 5/10, *positive*.

N° 4. — M... Louis. — *Orchite tuberculeuse*.

Etat général plutôt médiocre mais aucune autre lésion.

17 janvier. — I. D. R. et S. C. R. à 1/10, les deux réactions sont *négatives*.

19 janvier. — I. D. R. et S. C. R. à 2/10, les deux réactions sont *négatives*.

23 janvier. — S. C. R. à 5/10, *positive*.

N° 5. — B... Edouard. — *Lupus tuberculeux*.

Etat général assez bon ; aucune autre lésion.

17 janvier. — I. D. R. *positive* moyenne.

17 janvier. — S. C. R. *positive* à 5/10.

N° 6. — X... — *Lupus érythémateux*.

17 janvier. — I. D. R. et S. C. R. à 1/10, *négatives*.

21 janvier. — S. C. R. à 2/10, *positive* avec douleur localisée au bras où l'injection a été faite.

23 janvier. — I. D. R. *positive*, réaction faible.

N° 7. — X... — *Ulcère tuberculeux de la jambe*.

17 janvier. — S. C. R. à 1/10, *négative*.

17 janvier. — I. D. R. *positive*, réaction moyenne.

N° 8. — X... — *Lupus tuberculeux*.

Présente en outre un ulcère tuberculeux de la jambe droite.

Etat général médiocre.

23 janvier. — I. D. R. *positive*, réaction moyenne avec une élévation de température à 38°6 neuf heures après ; le lendemain matin 37°6.

31 janvier. — Deuxième I. D. R. *positive*, réaction forte avec halo caractéristique.

N° 9. — X... — *Lupus tuberculeux*.

Etat général bon. Aucune autre lésion.

23 janvier. — I. D. R. *positive*, réaction faible.

N° 10. — X... — *Lupus tuberculeux*.

23 janvier. — I. D. R. *positive*, réaction faible avec douleur dans l'épaule du même côté que la réaction.

N° 11. — X... — *Lupus tuberculeux*.

23 janvier. — I. D. R. *positive*, nodule faible mais avec forte papule.

N° 12. — X... — *Lupus tuberculeux*.

23 janvier. — I. D. R. *positive*, réaction moyenne avec légère papule rouge et squameuse.

N° 13. — X... — *Lupus tuberculeux*.

23 janvier. — I. D. R. *positive*, réaction faible.

N° 14. — X... — *Lupus tuberculeux*.

23 janvier. — S. C. R. *positive* (39° 1).

23 janvier. — I. D. R. *positive*, avec réaction moyenne ; infiltration persistante jusqu'au 30.

N° 15. — X... — *Lupus tuberculeux*.

23 janvier. — I. D. R. *positive* avec réaction moyenne et superbe halo ; nodule encore persistant le 28.

N° 16. — X... — *Lupus tuberculeux*.

14 janvier. — S. C. R. à droite ; légère rougeur mais aucune réaction fébrile, donc *négative*.

23 janvier. — I. D. R. *positive* ; avec réaction moyenne.

N° 17. — X... — *Lupus tuberculeux*.

14 janvier. — Cuti-réaction et S. C. R. *négative*.

23 janvier. — I. D. R. positive avec réaction moyenne ; le 25, infiltration avec halo rouge de 3 centimètres de diamètre et vésicule centrale ; disparaît le 28.

N° 18. — X... — *Lupus tuberculeux*.

23 janvier. — I. D. R. positive, avec réaction moyenne, se maintenant jusqu'au 28.

N° 19. — D., Adolphe. — *Gomme tuberculeuse de la langue*. — Lésions pulmonaires avancées avec état général très médiocre.

29 janvier. — I. D. R. *positive*, réaction faible.

N° 20. — M... Eugène, dix ans. — *Tuberculose ulcéreuse de la jambe gauche*. — Porteur en outre d'une arthrite bacillaire du pied gauche, état général peu brillant.

29 janvier. — I. D. R. *positive*, réaction faible.

N° 21. — X... — *Petit lupus érythémateux* de l'aile du nez.

29 janvier. — I. D. R. *positive*, réaction faible.

N° 22. — X... — *Lupus érythémateux fixe* et infiltré de la joue gauche.

26 janvier. — I. D. R. *positive* ; réaction forte, visible encore six jours après.

N° 23. — X... *Lupus tuberculeux.*

26 janvier. — I. D. R. *positive* ; réaction forte.

N° 24. — X... — *Lupus tuberculeux.*

26 janvier. — I. D. R. *positive* ; réaction forte persistante encore le 2 février.

N° 25. — X... — *Lupus tuberculeux.*

26 janvier. — I. D. R. *positive* ; réaction faible.

N° 26. — X... — *Lupus érythémateux du nez.*

26 janvier. — I. D. R. *positive* ; réaction très faible, mais caractéristique.

N° 27. — L... Blanche. — *Tuberculose cutanée* de l'oreille et de la joue gauche. Aucune autre lésion bacillaire, mais état général médiocre.

26 janvier. — I. D. R. *positive* ; réaction faible.

N° 28. — X... — *Lupus érythémateux étendu.*

2 février. — I. D. R. *positive* ; réaction forte.

N° 29. — X... — *Lupus érythémateux fixe.*

2 février. — I. D. R. *positive* ; réaction forte.

N° 30. — X... — *Lupus tuberculeux du nez.*

2 février. — I. D. R. *positive* ; réaction faible.

N° 31. — M... J.-B., trente ans. — *Tuberculose ganglionnaire.* Adénite cervicale droite à seize ans ; ablation du testicule droit tuberculeux ; lésions pulmonaires avancées à droite avec abondantes sueurs nocturnes ; amaigrissement progressif depuis plusieurs mois.

11 février. — S. C. R. à 1/10 *negative*.

11 février. — I. D. R. *positive* ; réaction moyenne disparaît le 20.

N° 32. — X... — Lupus érythémateux. Aucune autre lésion : état général bon.

3 février. — I. D. R. *positive* ; réaction très forte encore visible onze jours après ; 2 piqures d'I. D. R. ont été faites, une seule a réagi.

N° 33. — S... Marie, trente ans. — *Lupus tuberculeux*. Lésion de début au sommet droit avec amaigrissement.

9 février. — I. D. R. *positive* ; réaction faible.

N° 34. — Z... Maurice, cinquante-quatre ans. — *Spécifique*. Aucune trace de tuberculose ; état général, bon.

18 février. — I. D. R. *negative*.

N° 35. — C... Eugène, trente-huit ans. — *Eczéma*. Etylique ; lésions de début au sommet droit.

18 février. — I. D. R. *positive* ; réaction faible.

22 février. — S. C. R. *negative* à 1/10.

N° 36. — Ch... Marcel, dix-sept ans. — *Tuberculose ganglionnaire*. Adénite cervicale depuis huit mois en état de suppuration ; aucune lésion pulmonaire.

2 mars. — I. D. R. *positive* ; réaction moyenne.

N° 37. — Gr... Mary, quarante-six ans. — *Eczéma*. Aucune trace de tuberculose ; état général bon.

18 février. — I. D. R. *negative*.

N° 38. — Per... Auguste, quarante-trois ans. — *Spécifique*.
Aucune trace de tuberculose ; état général bon.

2 mars. — I. D. R. *négative*.

4 mars. — S. C. R. *négative*.

N° 39. — M... Charles, quarante-trois ans. — *Méningite saturnine*. Lésion pulmonaire de début au sommet droit ;
état général passable.

2 mars. — I. D. R. *positive* ; réaction faible.

6 mars. — Deuxième I. D. R. *positive* ; réaction faible.

N° 40. — Cat... Louis, vingt-cinq ans. — *Végétations du gland*. Fils d'éthylique ; sommet douteux ; état général médiocre.

18 février. — I. D. R. *positive* ; réaction faible.

N° 41. — R... Charles, cinquante-trois ans. — *Psoriasis*.
Aucune lésion pulmonaire ; hyperchloxydrie ; état général médiocre.

3 mars. — I. D. R. *négative*.

6 mars. — S. C. R. à 1/10 ; *négative*.

N° 42. — S... Joseph, vingt-cinq ans. — *Spécifique*. Fils d'éthylique ; lésions pulmonaires de début à gauche ; état général passable.

18 février. — I. D. R. *positive* ; réaction faible.

N° 43. — F... Léopold, quarante-trois ans. — *Eczéma professionnel*, état général passable ; otite à vingt-deux ans, aucune autre maladie ; touse en permanence, maigrit depuis plusieurs mois ; au poumon on ne trouve rien.

2 mars. — I. D. R. *positive* ; réaction faible.

N° 44. — R... Edouard, cinquante-cinq ans. — *Eczéma*.

Aucune trace de tuberculose ; état général bon.

2 mars. — I. D. E. *négative*.

4 mars. — S. C. R. à 1/10, *négative*.

N° 45. — R... Louis, vingt et un ans — *Spécifique*.

Aucune trace de tuberculose ; état général bon.

2 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 46. — S... Maria, seize ans. — *Tuberculose ganglionnaire*.

Depuis un an tumeur de la grosseur d'une petite orange à l'aisselle gauche, et de la grosseur d'une noix à la région épitrochléenne gauche ; lésions de début au sommet droit ; état général bon.

2 mars. — I. D. R. *positive* ; réaction faible.

11 mars. — Deuxième I. D. R. *positive* ; réaction faible.

15 mars. — Troisième I. D. R. *positive* ; réaction faible.

20 mars. — S. C. R. *négative*.

N° 47. — F... Marguerite, vingt-huit ans. — *Tuberculose ulcéreuse*.

Son mari serait tuberculeux. Elle présente deux ulcères tuberculeux de la grandeur d'une pièce de 5 francs à l'avant-bras droit et à la jambe gauche ouvert depuis trois mois ; le dernier a suppuré pendant trois mois il y a un an puis s'est refermé ; lésions pulmonaires avancées à gauche ; maigrit beaucoup depuis trois mois ; état général très médiocre.

8 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 48. — A... Marie, vingt-deux ans. — *Spécifique*.

Etat général médiocre ; éthylique ; rien à l'auscultation ; maigrit beaucoup depuis six mois.

6 mars. — I. D. R. *positive* ; réaction faible.

N° 49. — C... Henriette, vingt-six ans. — *Spécifique*.

Etat général bon ; aucune trace de tuberculose.

6 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 50. — L... Joseph, vingt-huit ans. — *Injection tuberculeuse à localisations multiples*.

Lésions pulmonaires avancées à droite ; ulcère tuberculeux jambe droite ; orchite bacillaire datant de deux ans ayant laissé induration encore nette ; présente aujourd'hui signes de cystite tuberculeuse ; appétit capricieux ; état général très médiocre.

9 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 51. — C... Juliënne, treize ans. — *Tuberculose véréqueuse* du gros orteil gauche.

Lésions de début au sommet droit ; un léger ganglion inguinal à gauche ; état général bon.

9 mars. — I. D. R. *positive* ; réaction forte.

N° 52. — D... Auguste, vingt ans. — *Favus*.

Cicatrices à la région parotidienne droite ; rien à l'auscultation et aucune trace d'autre maladie.

8 mars. — Première I. D. R. *négative*.

11 mars. — Deuxième I. D. R. *négative*.

15 mars. — S. C. R. *négative*.

N° 53. — D... Louis, trente-quatre ans. — *Spécifique*.

Paludéen avec lésions de début au poumon droit. Etat général médiocre ; abondantes sueurs nocturnes.

8 mars. — I. D. R. *positive* ; réaction faible.

11 mars. — S. C. R. *positive*.

N° 54. — L... Arthur, dix-huit ans. — *Eczéma*.

Deux bronchites à quatre ans et à dix ans ; rien à l'examen du poumon ; état général passable.

9 mars. — I. D. R. *positive* ; réaction moyenne.

N° 55. — T... Henri, trente ans. — *Eczéma*.

Aucune trace de tuberculose ; état général bon.

9 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 56. — G... Pierre, soixante-neuf ans. — *Psoriasis*.

Aucune trace de tuberculose ; état général passable.

9 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 57. — L... Victor, cinquante-six ans. — *Sporotrichose*.

Etat général médiocre ; examen du poumon ne révèle rien ; maigreur assez prononcée.

9 mars. — I. D. R. *positive* ; réaction faible.

N° 58. — B... Clémence, cinquante-six ans. — *Eczéma*.

Aucune trace de tuberculose ; état général bon.

9 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 59. — P... Jeanne, quarante-trois ans. — *Spécifique*.

A fait trois bronchites graves antérieurement ; sommet-gauche suspect ; toussé beaucoup ; état général passable.

9 mars. — Première I. D. R. *positive* ; réaction faible.

12 mars. — Deuxième I. D. R. *positive* ; réaction faible.

N° 60. — H... Louis, vingt-deux ans. — *Psoriasis*.

Aucune trace de bacillose ; état général passable.

11 mars. — Première I. D. R. *négative*.

15 mars. — Deuxième I. D. R. *négative*.

N° 61. — R... Marie, seize ans. — *Lymphangite* jambe droite.

Aucune trace de tuberculose ; état général bon.

11 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 62. — V... Edouard, vingt-huit ans. — *Spécifique*.

Cicatrice d'anénite cervicale gauche ouverte il y a cinq ans et fermée après une suppuration de deux années ; tousses beaucoup ; sommet droit suspect ; état général médiocre.

11 mars. — I. D. R. *positive* ; réaction moyenne.

N° 63. — G... Paul, dix-neuf ans. — *Eczéma*.

Aucune trace de tuberculose ; état général bon.

11 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 64. — R... Nicolas, cinquante-huit ans. — *Eczéma*.

Aucune trace de tuberculose ; état général bon.

11 mars. — I. D. R. *négative*.

15 mars. — S. C. R. *négative*.

N° 65. — G... Emile, trente-six ans. — *Spécifique*.

Ethylique avec état général bon ; rien à l'examen des poumons.

11 mars. — I. D. R. *positive* ; réaction faible.

N° 66. — C... Jules, soixante-quatorze ans. — *Lupus tuberculeux*.

Lupus étendu bras et tronc datant de trente ans ; de plus épithélioma de la main ; cependant, rien au poumon et état général bon.

11 mars. — I. D. R. *positive* ; réaction faible.

N° 67. — R... Antoine, vingt-cinq ans. — *Tuberculose vésiculeuse* au poignet gauche.

Hémoptisie il y a huit mois et tuberculose certaine au poumon droit ; se soigne d'ailleurs ; état général bon.

12 mars. — I. D. R. *positive* ; réaction moyenne.

N° 68. — F... Albert, vingt et un ans. — *Lupus tuberculeux*.

Lupus du nez et de la face datant de six ans ; rien aux poumons ; état général bon.

12 mars. — I. D. R. *positive* ; réaction forte.

22 mars. — S. C. R. *négative*.

N° 69. — V... Madeleine, quatorze ans. — *Psoriasis*.

Aucune trace de tuberculose ; état général excellent.

12 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 70. — B... Eugénie, trente-huit ans. — *Eczéma*.

Aucune trace de tuberculose ; état général bon.

15 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 71. — M... Julienne, vingt ans. — *Spécifique*.

Lésions de début au sommet droit ; état général bon.

15 mars. — I. D. R. *positive* ; réaction faible.

N° 72. — C... Arthur, vingt-quatre ans. — *Spécifique*.

Aucune trace de tuberculose ; état général excellent.

15 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 73. — G... Léopold, quarante-sept ans. — *Spécifique*.
Aucune trace de tuberculose ; état général passable.

15 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 74. — H... Marcel, trente-sept ans. — *Psoriasis*.
Aucune trace de tuberculose ; état général très bon.

19 mars. — I. D. R. *négative*,

N° 75. — C... Joseph, dix-neuf ans. — *Pyodermite*.
Aucune trace de tuberculose ; état général excellent.

19 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 76. — Z... Henri, vingt-neuf ans. — *Orchite blennorragique*.

Aucune trace de tuberculose ; état général bon.

19 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 77. — L.. Eugène, quarante-sept ans. — *Spécifique*.
Aucune trace de tuberculose ; état général bon.

19 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 78. — F... François, cinquante-sept ans. — *Spécifique*.
Aucune trace de tuberculose ; état général bon.

19 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 79. — F... Marcel, vingt-cinq ans. — *Blennorragie*.
Aucune trace de tuberculose ; état général bon.

19 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 80. — A... Jean, trente-cinq ans. — *Orchite spécifique*.

Arthrite bacillaire il y a dix ans ; lésions de début au sommet droit ; état général passable.

19 mars. — I. D. R. *positive* ; réaction faible.

N° 81. — X... (Allemand). — *Rhumatisme*.

Rien à l'examen des poumons ; état général passable.

19 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 82. — P... Marguerite, vingt-huit ans. — *Spécifique*.

Aucune trace de tuberculose ; état général excellent.

19 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 83. — M... Marie, quarante-deux ans. — *Eczéma*.

Aucune trace de tuberculose ; état général excellent,

19 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 84. — G... Pauline, quarante-deux ans. — *Eczéma*.

Aucune trace de tuberculose ; état général bon.

19 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 85. — Ro.. Marie, trente-six ans. *Ulcérations de nature indéterminée*.

Aucune trace de tuberculose ; état général passable.

19 mars. — I. D. R. *négative*.

N° 86. — Q... Pierre, vingt-six ans. — *Lupus tuberculeux*.

Lésions pulmonaires à droite ; état général passable.

20 mars. — I. D. R. *positive* ; réaction moyenne.

CONCLUSIONS

Nous arrivons donc aux conclusions suivantes :

I. — Dans les cas à diagnostic très difficile où il sera de première importance d'être renseigné sur la présence ou l'absence de tuberculose, la réaction par la tuberculine pourra rendre de grands services.

Mais les droits de la clinique resteront entiers, car la réaction positive de cette méthode nous permettra seulement d'affirmer l'existence d'un foyer tuberculeux dans l'organisme, sans rien faire connaître de sa localisation, de son ancienneté, de son étendue, de sa gravité.

II. — Parmi les différentes méthodes, l'intra-dermo-réaction sera celle qui aura nos préférences, car :

1° Ce procédé, d'une exécution simple, sera à la portée de tous les médecins qui voudront y avoir recours ;

2° Son innocuité est absolue, car il n'y a pas de réaction générale et par suite pas de retentissement sur les lésions bacillaires ;

3° Enfin sa sensibilité est très grande et pourra rendre les plus précieux services en présence d'un diagnostic délicat.

Vu : le Président de la thèse,

ROGER

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer.
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- Achard*. — Diagnostic précoce de la tuberculose. Congrès de la tuberculose, 1905, p. 37.
- Arloing, Rodet et Courmont*. — Etude expérimentale sur la tuberculine. Congrès de la tuberculose, 1891.
- Barrier*. — Rapport sur l'emploi de la tuberculine ou diagnostic de la tuberculose chez les bovidés. Congrès de la tuberculose, 1891, p. 691.
- Bezançon* (Fernand). — Discussion sur la réaction à la tuberculine. Société méd. des Hôp., 1907, p. 720.
- Beurmann* (de) et *Laroche* (G.). — Valeur de l'intra-dermo réaction en dermatologie. — Annales de la Société de dermatologie, mars 1909.
- Calmette* (A.). — Les nouveaux procédés de diagnostic précoce de l'infection tuberculeuse. Bulletin médical, 1908, p. 925.
- Chauffard* (A.) et *Troisier* (J.). — Erythème nouveau expérimental par injection intra-dermique de tuberculine. Bull. médical, 1909, p. 51.
- Claisse* (P.). — Diagnostic des tuberculoses latentes et cachées. La Clinique, 27 juillet 1906.
- Cornil* (V.). — La méthode de Koch à l'hôpital Laënnec. Bull. méd., 1898, p. 1091, 1120, 1141.
- Darrier* (J.). — Revue de la Tuberculose, 1905, p. 295.

- Epstein.* — Prog. med. Woch., 1891, n^{os} 1 et 2.
- Escherich.* — Jahrbuch f. Kinderheilk., 1892, p. 368.
- Gaffié.* — Thèse de Paris, mars 1895.
- Génévrier.* — Du diagnostic précoce de la tuberculose par les procédés de laboratoire. Bull. médical, 1904, p. 1037.
- Gougerot (H.) et Laroche (G.).* — Reproduction expérimentale des tuberculides cutanées non folliculaires histologiquement atypiques. Arch. de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique, sept. 1908, p. 581.
- Guinard, Küss; Bezançon (F.), Petit, Vallée.* — Valeur pratique de la tuberculose dans le diagnostic et le traitement des lésions tuberculeuses. Bull. médical, 1^{er} août 1906, p. 697.
- Hénoch.* — Mittheilungen ueber das Koch. Heilverfahren, Gaz. tub. Berlin. klin. Woch., 1890.
- Hutinel.* — L'intra-dermo-réaction à la tuberculine. C. R. de l'Acad. de Médecine, 27 oct. 1908.
- Les effets des injections sous-cutanées chez les enfants tuberculeux. Semaine médicale, 1895, p. 117.
- Labbé (Marcel).* — Le tuberculino-diagnostic. Le diagnostic par la tuberculine. Gazette des Hôp., juillet 1907, p. 1011.
- Lafite, Dupont et Molinier.* — Rhino-réaction. Soc. de Biol., avril 1908, p. 702.
- Laigne'-Lavastine.* — Bull. méd., 27 janvier 1909, p. 79.
- Landouzy.* — Les sérothérapies. Leçons de thérapeutique et de matière médicale professées à la Fac. de Mé-

decine. XXVI^e et XXVII^e leçons. Carré et Naud, 1898.

- La communication de R. Koch sur le remède contre la tuberculose. Revue de Médecine, 1890, p. 1035.
- Erythèmes noueux, polymorphes, bacillaires. Association française pour l'Avancement des Sciences. Congrès de Reims, 1907, p. 337.

Lereboullet (P.). — Les réactions cutanées à la tuberculine. Cutiréaction. Intradermo-réaction. Leurs résultats. Le Progrès médical, 13 février 1909, p. 87.

Lignières (J.). — Centrabl. f. Bakt., mars 1908, p. 373.

Macé de Lépinay. — Valeur comparative de la cuti et de l'intra-dermo-réaction à la tuberculine chez l'enfant. — Bull. Soc. Méd. des hôp., 1909, p. 680.

Mantoux (Ch.). — Intradermo-réaction à la tuberculine. C. R. Acad. des Sciences, 10 août 1908.

Mettetal. — Valeur de la tuberculine dans le diagnostic de la tuberculose de la première enfance. Thèse de Paris, 1899-1900.

Møller, Læwenstein, Ostrowsky. — Une nouvelle méthode de diagnostic de la tuberculose pulmonaire par la tuberculine de Koch. Congrès de la Tuberculose, 1905, traduit 1907.

Moussu et Mantoux. — Intra-dermo-réaction à la tuberculine chez les animaux. Soc. centrale de Médecine vétérinaire, 15 oct. 1908.

Nocard. — Congrès de la tuberculose, 1891.

Nocard et Leclainche. — Les maladies microbiennes des animaux, 1896, p. 542.

- Neufeld.* — Etat de la lutte contre la tuberculose en Allemagne. Congrès de la tuberculose, 1905, p. 309.
- Oppert.* — La cuti-réaction à la tuberculine. Thèse, Paris, juillet 1908.
- Pirket* (Von). — Tuberkulindiagnostic durch kutane Impfung, Berliner Klin. Wochenschr., 1907, n^{os} 20-22.
- Richet* (Charles). — De l'action anaphylactique de certains venins. Bull. Soc. Biol., 15 février 1902.
- Schreider.* — Ueber das Koch. Heilverfahren. Deut. Klin. Woch., 1891.
- Schmitt.* — Thèse, Paris, 1904-1905.
- Souques, Cawadias, Claisse, Sicard et Descamp.* — Discussion sur la réaction à la tuberculine... Bull. de Société méd. des Hôp., juin 1907, p. 696.
- Strauss et Gameleia.* — Recherches expérimentales sur la tuberculose. Arch. de médecine expérimentales, III, juil. 1899.
- Uffelmann.* — Deutsche arch. f. Klin. Méd., t. X et t. XVIII.
- Vallée* (H.). — Revue générale de Médecine vétérinaire, 1904, p. 161.
- Villaret et Tixier.* — Le diagnostic de la tuberculose par les méthodes d'investigation récentes... Revue de la tuberculose, juin-juillet 1908.



